

Setting	Studie	Prüfsubstanz/Titel	Randomisierung	Her2 Status	HR Status	BRCA1/2 Status	Einschlusskriterien	Zentren
neoadjuvant	GeparDouze	Atezolizumab / PDL1-AK Phase III , doppelblind, Atezolizumab oder Placebo in Kombination mit einer neoadjuvanten CHT gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Atezolizumab oder Placebo bei TNBC	12 Wo Paclitaxel wöchentlich + Carboplatin (AUC5) alle 3 Wo + Atezolizumab 1200mg oder Placebo Tag 1 alle 3 Wo 4x, gefolgt von 4 x Doxorubicin + Cyclophosphamid oder 4x Epirubicin + Cyclophosphamid Tag 1 alle 2 oder 3 Wo + Atezolizumab/Placebo alle 3 Wo >OP Post-OP Atezolizumab oder Placebo Tag1 alle 3 Wo bis insg. 52 Wo	-	-		<ul style="list-style-type: none"> TNBC prim. Brustkrebs prim. cT2 oder cT3 (bei N0) oder reg. cN1 (zyt. oder path. pos.) oder cN2-N3 (mit oder ohne Biopsie) dann kann T1c, T2 oder T3 vorliegen. Therapiestart innerhalb 2 Wo nach Rando Einsendung TB für Screening; zur Bestätg. HR/Her2 bei Resttumor >= 1 cm nach OP, Einsendg. von TB TSH/cortisol-Bestimmung im Screening LVEF >= 55% kein chir. Axillastaging vor Rando; Standsbiopsie oder FNB eines axil. LK erlaubt. SN-Biopsie bei neg Axilla nicht zulässig. kein vorheriger kontralateraler Brustkrebs (DCIS erlaubt) kein ipsilat. vorheriger MaCa + DCIS keinerlei Vorbehandlung (CHT/anit E/RT oder zielg. Therapie keine vorh. Therapie mit Anthracyclinen/Taxanen jedweder Erkrankung CAVE Kardiale Erkrankungen, Hypertonie keine Autoimmunerkrankung (-defizienz) CAVE s. Ausnahmen 1 	Sana-Klinikum OF Gem.-Praxis Langen Onkologie Bethanien Agaplesion Markus-KH
neoadjuvant	Keynote-756 MK-3475	Pembrolizumab (PD1-Antikörper) doppelblinde Phase III-Studie, placebokontrollierte Studie für Männer und Frauen in Kombination mit einer neoadjuvanten CHT und einer adjuvanten endokr. Therapie zur Behandlung des frühen ER+/Her2-Hochrisiki-MaCa im Frühstadium bei Männern und Frauen	Arm A: Pembrolizumab (P) alle 3 Wo + Paclitaxel (1/Wo) über 4 Zyklen, gefolgt von P + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid über 4 Zyklen (AC/EC-Chema: nach Arzt erlauben alle 2 oder 3 Wo) >OP adjuvant: Pembrolizumab (oder Placebo) alle 3 Wo über 9 Zyklen + endokr. Th. bis zu 10 Jahren s.o.: Pembrolizumab ersetzt durch Placebo) Arm B:	-	+		<ul style="list-style-type: none"> HR+/Her2- ductales MaCa, histol. Grad 3 pT1c-T2 / cN1-cN2 oder T3-T4/cN0-cN2 bei multifocal mind ein Tumor >/= 2 cm inflammatorisches MaCa erlaubt ECOG 0-1 kein lobuläres MaCa kein bilaterales MaCa kein multizentrisches MaCa kein cN3 kein ERneg/Progesteron pos MaCa keine axil.. LK/sLK-Entnahme vor Studienbeginn keine maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren keine Autoimmunerkrankung CAVE: Immunerkrankung oder Steroid-Behandlung; LVEF; Cardiale Erkrankungen 	Sana-Klinikum OF
post-adjuvant	PUMA-NER-6021	Neratinib (TK-Inhibitor) plus intensive Loperamide Prophylaxis multizentrisch, offen, unverblindet, einarmig Phase II-Studie bei Trastuzumab vorbehandelten Patienten mit Her2 pos, HR pos oder neg MaCa im Frühstadium	Neratinib 160 mg/d für 2 Wo, gefolgt von 200 mg/d für 2 Wo, gefolgt von 240 mg /täglich plus Loperamid (Dauer der Therapie: 1 Jahr) nach 1 Jahr: 28 Tage FU	+			<ul style="list-style-type: none"> Her2 pos/HR pos oder neg adjuvante Therapie mit Trastuzumab (letzte Dosis mindestens vor 2 Wo, aber nicht länger zurückliegend als 1 Jahr vor Studieneinschluss ECOG 0-1 Stage I - IIIc kein Lokal-Rezidiv, keine Metastasen keine aktuelle CHT, Strahlentherapie, Immuntherapie gegen MaCa Achtung: Hormontherapie bis 14 Tage vor Start mit Prüfmedikation erlaubt (z.B. Tamoxifen, AI) CAVE: Kardiologische Erkrankung /QTC-Intervall keine Gastrointestinalen Erkrankungen keine weiteren malignen Erkrankungen < 5 Jahre 	Sana Klinikum OF

Therapieziel	Studie	Prüfsubstanz/Titel	Randomisierung	Her2 Status	HR Status	BRCA1/2 Status	Einschlusskriterien	Zentren
neoadjuvant	BREVITY	RNA Disruption Assay (RDA) - Untersuchung des Ansprechverhaltens von Brustkrebs zur Individualisierung der Therapie	2 Phasen: Phase 1: Bestimmung von zwei <i>RNA Disruptions Index</i> - Grenzwerten* für diagnostischen Test, der hinsichtlich seiner Vorhersagewerte optimiert wurde Phase 2: Ermittlung von Leistungsmerkmalen für Grenzwert (*) in Bezug auf <i>negativen Vorhersagewert</i> =NPV (könnte später als <i>Hilfsmittel zur Optimierung neoadjuvanter Behandlungen herangezogen werden</i>)				<ul style="list-style-type: none"> • HR+ /Her2-; HR- /Her2-; HR+ /Her2+ oder HR- /Her2+ • neu diagnostizierter Brustkrebs Stadium I, II oder III, mit dem Behandlungsziel der vollständigen chir. Entfernung des Tumors nach neoadjuvanter Therapie • Tumor mind. 1 cm, klinisch. oder bildgebend • Vorgesehene neoadj. CHT +/- Antikörper +/- andere Therapien • nach 1. Zyklus CHT Stanzbiopsie • nach Therapiewechsel i. Rahmen der geplanten Behandlung erfolgt 2. Stanzbiopsie • keinerlei Vorbehandlung des Brustkrebses • keine vorhergehende weitere maligne Erkrankung 	Hochtaunuskliniken
mBC	Veronica	Venetoclax (BCL-2-Inhibitor) in Kombination mit Fulvestrant multizentrische, randomisierte Phase II-Studie für Frauen mit Progress nach CDK4/6-Inh.-Therapie in fortg. Linie HR-pos/HER2-neg met. MaCa	Arm A: Venetoclax 800mg/Tag + Fulvestrant 500mg i.m. Arm B: Fulvestrant 500mg i.m.	-	+		<ul style="list-style-type: none"> • Her2 neg/HR pos • <u>post- und prämenopausal</u> mit lok.fortg./mBC • Progress/Rezidiv <u>unter/nach CDK4/6-Inhibitor</u> in fortg. Linie • in der fortg. Situation max. 2 Hormon-Th.-Linien • Tumorprobe Metastase oder Primärtumor (Testung BCL-Expression) • mind. 1 messbare Läsionen RECIST 1.1 • keine vorherige CHT in fortg. Situation, ebenso keine Behandlg. mit Fulvestrant oder SERDs • keine symt. oder unbehandelten ZNS-Metastasen • keine Notwendigkeit einer Kortikosteroid-Th. • keine weitere malign. Erkrankung < 5 Jahren • CAVE Kardiopulmonale Dysfunktion 	Kl. Höchst
mBC	Desiree (GBG 86)	Afinitor (Everolimus)+Exemestan multizentrische, randomisierte doppelblinde, Phase-II-Studie zum Vergleich der Verträglichkeit bei vorgeschalteter ansteigender Everolimus Dosierung bei Patienten mit HR-pos/Her2neg met. Brustkrebs .	Arm A: Everolimus 10 mg + Exemestan 0,25mg/Tag Everolimus <u>dosis-escalierend</u> Arm B: + Exemestan 0,25mg/Tag	-	+		<ul style="list-style-type: none"> • Her2 neg/HR pos • <u>postmenopausal</u> mit lok.fortg./mBC • Progress unter nAI, - während/nach adj./na Th. - während/nach pall. Th-Linie mit mit Anastrozol/Letrozol • <u>Tamoxifen/Fulvestrant/Exemestan</u> als Vortherapie erlaubt. 	Agaplesion Markus-KH Uni Mainz Sana Klinikum OF
mBC	Padma (GBG 93)	Palbociclib (CDK4/6) + endokr. Therapie vs. Mono-Chemotherapie: Phase IV randomisiert für Männer und Frauen mit HR-pos/HER2-neg met. MaCa 1.-Linie	Arm A: Palbociclib+ endokr. Th. Arm B: <u>mono-CHT</u> : - Capecitabine p.o - Epirubicin i.v. - Paclitaxel i.v. - Vinorelbine i.v.	-	+		<ul style="list-style-type: none"> • HER2 neg/HR pos • <u>Frauen und Männer</u> • metastasiert • 1.-Linie • eine oder mehrere Leber-Metastasen <u>oder</u> mind. 2 metastatische Stellen • Pat. muss für mono-CHT geeignet sein • keine Indik. f. mult. CHT, Avastin oder endokr. Th. • keine asytm. Knochenmetastasen als einzige unkontr./unbeh. ZNS-Läsionen • keine vorh. Behandlg. v. Rezidiven/fortg. Situation 	Kl. Höchst Agaplesion Markus-KH Uni Mainz

Therapieziel	Studie	Prüfsubstanz/Titel	Randomisierung	Her2 Status	HR Status	BRCA1/2 Status	Einschlusskriterien	Zentren
mBC	LEE011A2207 Novartis	Ribociclib (CDK4/6) + nAI Phase II 2-armig für pre-/und postmenopausale Frauen mit HR-pos/HER2-neg fortg. MaCa 1.-Linie	experimental arm: Arm A: 400 mg Ribociclib (3 wo/ 1 Wo Pause + nAI* täglich) control arm: Arm B: 600 mg Ribociclib (3 wo/ 1 Wo Pause + nAI* täglich) * nach Wahl (Anastrozol, Letrozol)	-	+		<ul style="list-style-type: none"> • HER2 neg/HR pos • Frauen, pre-/postmenopausal • metastasiert oder lokal fortgeschritten MaCa • messbare Läsionen nach Recist 1.1 • ECOG 0-1 • 1.-Linie, keine vorherige Therapie im fortg. Stadium (CHT, endokrine T., CDK4/6-Inh.) • keine vorherigen malign. Erkrankungen < 3 Jahren • keine symp. ZNS-Läsionen • CAVE kardiale Erkrankungen, QTc-Intervall, Corticosteroid-Therapie 	Gem.-Praxis Langen
mBC	AMICA (GBG 97)	Ribociclib (CDK4/6) + endokr. Therapie vs. endokriner Therapie alleine Phase II randomisiert für Frauen mit HR-pos/HER2-neg met. MaCa zur Erhaltungstherapie nach SD oder Ansprechen	Arm A: endokr. Therapie* plus Ribociclib Arm B: endokr. Therapie alleine * nach Wahl (Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Fulvestrant, +/- LHRH-Analagon für prämenopausale P.)	-	+		<ul style="list-style-type: none"> • HER2 neg/HR pos • Frauen • metastasiert oder lokal fortgeschritten • angestrebte Erhaltungstherapie nach mind. 4 Zyklen mono- oder poly-CHT plus Tumoransprechen oder SD • max. 1 vorangeg. endokr. Therapielinie (nur bei metast. Pat. erlaubt) • Studienstart innerhalb 8 Wo nach letzter CHT • Erhaltungstherapie kann bis zu 6 Wo vor Rando gestartet sein • Patientin muß ein Tagebuch führen • ECOG 0-1 • keine schwerw. Sensitivität gegenüber Erdnüssen, Soya etc. • keine unkontr./unbeh. ZNS-Läsionen • CAVE kardiale Erkrankungen 	AG. Paulinen Kl. Wiesbaden
mBC	Contessa Odonate ODT	Tesetaxel plus Capecitabine vs. Capecitabine alleine Phase III randomisiert für Männer und Frauen mit HR-pos/HER2-neg, lok. fortg. od. met. MaCa die zuvor mit einem Taxan (a/na) und Anthracyclin (a/na oder fortg. Linie) behandelt wurden	Arm A: Tesetaxel d1-d21 plus Capecitabine 2/d (825mg/m ²) d1-d15 Arm B: Capecitabine 2/d (1250mg/m ²) d1-d15 Therapie bis Progress	-	+		<ul style="list-style-type: none"> • Her2 neg/HR pos • post- und prämenopausal mit lok.fortg./mBC • Progress/Rezidiv unter/nach endokriner Therapie mit oder ohne CDK4/6-Inhibitor • messbare Läsionen RECIST 1.1 oder Knochenmetastasen mit lytisch/lytisch-blastischen Komponenten • vorherige CHT imit Taxanen in adj./na Setting • vorherige Th. mit Anthracyclinen (a/na/met. Setting) • Anzahl vorh. endokr. Th. nicht relevant • Zielgerichtete Th. (sowie Everolimus) erlaubt • ECOG 0-2 • nicht mehr als 1 CHT in fortg. Setting • kein Taxan in fortg. Setting • bisher keine Therapie mit Capecitabine • CAVE Metastasen im ZNS • keine weitere malign. Erkrankung < 5 Jahren • keine Polyneuropathie >CTC Grad 1 	Onkologie Bethanien

Therapieziel	Studie	Prüfsubstanz/Titel	Randomisierung	Her2 Status	HR Status	BRCA1/2 Status	Einschlusskriterien	Zentren
mBC	PATINA	Palbociclib plus anti-Her2-Therapie plus endokrine Therapie vs. anti-Her2-Therapie plus endokrine Therapie Phase III randomisiert nach Induktionsbehandlung für den HR pos/Her2 pos BC 1.-Line	Arm A: Palbociclib + Anti-Her2 + endokrine Therapie Arm B: Anti-Her2 + endokrine Therapie	+	+		<ul style="list-style-type: none"> • Her2 pos/HR pos • mBC • ECOG 0-1 • a/na Therapie erlaubt, aber mind. 6 Monate zwischen Abschluss einer Her2-gerichteten Therapie und ED mBC • Patienten müssen Standard-CHT vor Studieneintritt erhalten haben (Taxane oder Vinorelbin inkl. anti Her2-Therapie: mind 4 und max 8 Zyklen (met. Setting)) • zwischen Rando und CDC1 max 14d (Cave: Zykluslänge der Her2-gerichteten T. beachten) • max 12 Wochen Einnahme der endokrinen T. im met. Setting • Patienten mit ZNS-Metast: <ul style="list-style-type: none"> - nur erlaubt, wenn weiter Metastasen vorhanden - kein PD zw. ZNS-ger. T. und Studieneintritt - keine interkraniale Blutung und Rückenmarkseinkblutung in der Vorgeschichte - Keine Antiepileptika zur Symptomkontrolle - mind. 3 Wo zw. Komplettierung der ZNS-Radiatio und C1D1 	Agaplesion Markus-KH
mBC	IPAtunity 130	Ipatasertib (AKT-Inhibitor) doppelblinde Phase III-Studie, placebokontrollierte Studie für Männer und Frauen Sicherheit, Wirksamkeit u. Pharmakokinetik von Ipatasertib + Paclitaxel oder Placebo + Paclitaxel bei Pat. mit TNBC oder HRpos/Her2 neg fortg/met. MaCa, bei bestätigter PIK3CA/AKT1/PTEN Abweichung im Tumorgewebe	Arm A: Paclitaxel weekly + Ipatasertib 400mg p.o. d1-21 Arm B: Paclitaxel weekly + Placebo p.o. d1-21	tripel-neg. (HR pos/Her2 neg-Arm geschlossen !)			<ul style="list-style-type: none"> • TNBC • Bestätigte PIK3CA/AKT1/PTEN Abweichung im Tumorgewebe • messbare Läsionen RECIST 1.1 • ECOG 0-1 • keine CHT, Immuncheckpoint-Inhibitoren in fortg. L., oder zielg. Substanzen • mind. 12 Monate nach kur. Therapie • Keine chr. Kortikosteroid-Th. >= 10mg Prednisolon/d • Keine Therapieoption mit endokr. Th. bei HRpos/Her2neg MaCa (ausg. CDK4/6 Inh. / Everolimus) • kein Diabetes Typ I/II • kein 2.-Carcinom in den letzten 5 Jahren • keine Hypercholesterinämie/Hyperglyceridämie (>= Grad 2) • keine chr. Darmerkrankung/Lungenerkrankung • keine sign. kardiov. Erkrankung, <u>keine ZNS-Metastasierung</u> • keine Behandl. mit CYP3A Inh. • keine Behandlg. mit AKT-Inhibitoren (PIK3/mTOR erlaubt) • keine periph. Neuropathie (Grad >=2) 	Gem.-Praxis Langen
mBC	Impassion 132	Atezolizumab /Anti-PDL1-AK doppelblinde Phase III-Studie, randomisiert, placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit/Sicherheit von Atezolizumab plus CHT bei Patienten mit rezidivierendem (inop.lok. fortg. oder metast.) TNBC mit frühem Relaps (Männer und Frauen)	Arm A: Atezolizumab an Tag 1(3 Wo-Zycl.) plus Gemcitabine, anschl. Carboplatin iv (Tag 1+8) oder Capecitabine (2/d oral) Tag 1-14, 3.Wo Pause Arm B: Placebo an Tag 1(3 Wo-Zycl.) plus Gemcitabine, anschl. Carboplatin iv (Tag 1+8) oder Capecitabine (2/d oral) Tag 1-14, 3.Wo Pause	tripel-neg.			<ul style="list-style-type: none"> • TNBC • lokal fortg./met. oder inop. Lokalrezidiv TNBC • Relaps <12 Mo nach kurativer Therapie: (>/= 3 Zyklen CHT, OP nach na Th.) • keine vorherige CHT/syst. Therapie des Relaps (Radiatio des Relapses ist erlaubt) • messbare Läsionen RECIST 1.1 • Tumorprobe vorzugsw. innerhalb 3 Mo vor Rando i. R. des Screenings (keine Knochenmetastasen) und Verschickung an zentr. Pathologie • messbare Läsionen RECIST 1.1 • ECOG 0-1 • vorherige Th. mit Anthracyclin/Taxan • keine sympt. Hirnmetastasen (s. Protokoll) • keine weitere maligne Erkrankung i. den ltz. 5 Jahren • CAVE Aszites/Ergüsseine, Schmerzmittel, Diabetes, LVEF, Autoimmunerkrankung 	Kl. Höchst